

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

第2643274号

(45) 発行日 平成9年(1997)8月20日

(24) 登録日 平成9年(1997)5月2日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	FI	技術表示箇所
C07D 451/06			C07D 451/06	
453/02			453/02	
519/00	311		519/00	311
// A61K 31/435	AAH		A61K 31/435	AAH
	ACP			ACP
請求項の数1(全8頁) 最終頁に続く				

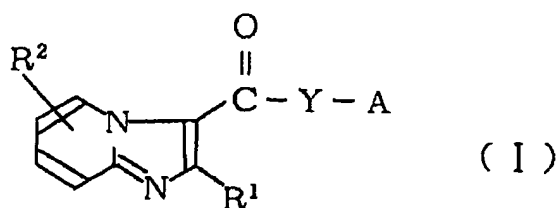
(21) 出願番号	特願昭63-86930	(73) 特許権者	999999999 三菱化学株式会社 東京都千代田区丸の内2丁目5番2号
(22) 出願日	昭和63年(1988)4月8日	(72) 発明者	新田 一誠 神奈川県横浜市緑区鴨志田町1000番地 三菱化成工業株式会社総合研究所内
(65) 公開番号	特開平1-258674	(72) 発明者	丸山 章 神奈川県横浜市緑区鴨志田町1000番地 三菱化成工業株式会社総合研究所内
(43) 公開日	平成1年(1989)10月16日	(72) 発明者	河原 こずえ 神奈川県横浜市緑区鴨志田町1000番地 三菱化成工業株式会社総合研究所内
		(74) 代理人	弁理士 長谷川 暁司
		審査官	岡部 義恵
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 イミダゾ〔1, 2-a〕ピリジン誘導体

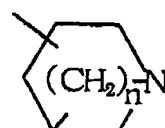
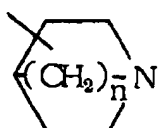
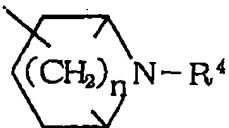
(57) 【特許請求の範囲】

〔上記 (I) 式中、Yは-O-または

【請求項1】一般式 (I) :



(式中、R³は水素原子またはアルキル基を示す。)を示す。Aは式 (II)、(III) または (IV)、



(式中、 n は1～5の整数を示し、 R^4 は水素原子、アルキル基、シクロアルキル基またはアラルキル基を示す。) で表わされる基を示す。

R^1 は水素原子、アルキル基、ハロゲン原子、トルフルオロメチル基、ヒドロキシル基、アルコキシ基、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、アラルキル基、アラルキルオキシ基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。

R^2 は水素原子、アルキル基、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、アルコキシ基、アラルキルオキシ基、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、ニトロ基、メルカプト基またはアルキルチオ基を示す。) で示されるイミダゾ [1,2-a] ピリジン誘導体、その酸付加塩またはその溶媒和物。

【発明の詳細な説明】

【産業上の利用分野】

本発明は、新規なイミダゾ [1,2-a] ピリジン誘導体、その酸付加塩またはその溶媒和物に関する。

【従来の技術および発明が解決しようとする問題点】

胸やけ、腹部膨満感、食欲不振、上腹部不快感、悪心、腹痛といったいわゆる消化器系不定愁訴は、慢性胃炎、胃下垂症等の主症状として発現してくるがその大きな要因として胃の運動失調に伴う胃排出能の低下があげられる。

従来、胃運動機能を改善するためにドパミン拮抗剤が用いられてきたが、錐体外症状等の副作用が発現し、そ

の使用には制限があった。

5-HT (5-ヒドロキシトリプタミン) 拮抗作用を有する化合物は、一般に偏頭痛、群発性頭痛、三叉神経痛の治療または予防、鎮吐剤、特に癌治療に関連した嘔吐および悪心の防止、不安及び精神病のような中枢障害、不整脈などの治療において有用であることが知られている。また、近年、5-HT拮抗作用を有する化合物が、錐体外路症状等の副作用を示さず、かつ胃運動機能の低下に対し有効であることが明らかとなってきた。

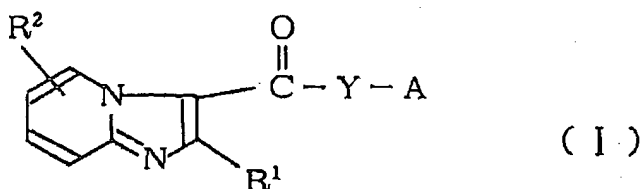
例えばアザビシクロ系側鎖を有しかつ5-HT拮抗作用を有する化合物としては、インドール-3-イルカルボン酸エンド-8-メチル-8-アザビシクロ [3,2,1] オクト-3-イルエステル (特開昭61-152628号公報)、エンド-4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシ-N-(1-アザビシクロ [3,3,1] -ノン-4-イル)-ベンズアミド (特開昭62-270583号公報) などが知られている。

しかしながら、更に良好な5-HT拮抗活性を有する新規な化合物の出願が望まれている。

【問題点を解決するための手段】

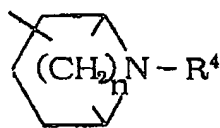
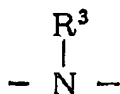
そこで本発明者らは、従来の化合物とは構造が異なり、5-HT拮抗作用を有し、胃運動機能等に有用な化合物の探索を行った結果、特定のイミダゾ [1,2-a] ピリジン誘導体により所期の目的が達成されることを見出し、本発明を完成するに至った。

即ち本発明の要旨は、一般式 (I) :

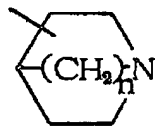


(式中、Yは-O-または

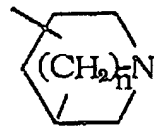
(式中、 R^3 は水素原子またはアルキル基を示す。) を示す。Aは式 (II)、(III) または (IV)、



(II)



(III)



(IV)

(式中、 n は1～5の整数を示し、 R^4 は水素原子、アルキル基、シクロアルキル基またはアラルキル基を示す。) で表わされる基を示す。

R^1 は水素原子、アルキル基、ハロゲン原子、トルフルオロメチル基、ヒドロキシル基、アルコキシ基、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、アラルキ

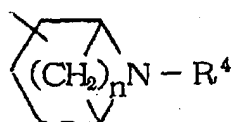
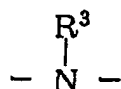
ル基、アラルキルオキシ基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。

R^2 は水素原子、アルキル基、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、アルコキシ基、アラルキルオキシ基、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、ニトロ

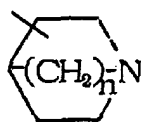
基、メルカプト基またはアルキルチオ基を示す。] で示されるイミダゾ [1,2-a] ピリジン誘導体、その酸付加塩またはその溶媒和物に存する。

以下本発明を説明するに、本発明のイミダゾ [1,2-a] ピリジン誘導体は、前記一般式 (I) で表わされる。

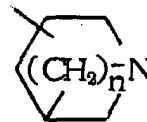
式中、Yは-O-または



(II)



(III)



(IV)

(式中、nは1~5、好ましくは2~4の整数を示し、R⁴は水素原子；前記のR³の定義で示すような炭素数1~5のアルキル基等のアルキル基；シクロプロピル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等のシクロアルキル基またはベンジル基、フェネチル基等のアラルキル基を示し、好ましくはメチル基、エチル基、ベンジル基である。) で表わされる基を示し、R¹は水素原子；前記R³の定義で示すような炭素数1~5のアルキル基等のアルキル基；フッ素原子、塩素原子、臭素原子等のハロゲン原子；トリフルオロメチル基；ヒドロキシ基；メトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、i-プロポキシ基、n-ブトキシ基、i-ブトキシ基、t-ブトキシ基、n-ペントキシ基等の炭素数1~5のアルコキシ基等のアルコキシ基；アミノ基；メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、n-ブチルアミノ基、i-ブチルアミノ基、t-ブチルアミノ基等の炭素数1~5のアルキル基で置換されたアミノ基等のアルキルアミノ基；ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジプロピルアミノ基等の炭素数1~5のアルキル基等で置換されたジアルキルアミノ基；ベンジル基、フェネチル基等のアラルキル基；ベンジルオキシ

(式中、Rは水素原子またはメチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、n-ブチル基、t-ブチル基、n-ペンチル基等の炭素数1~5のアルキル基等のアルキル基を示す。)、好ましくは-O-または

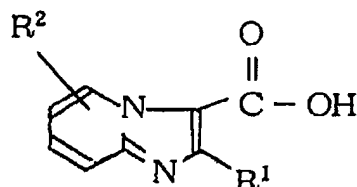


を示し、Aは式 (II)、(III) または (IV)

基、フェネチルオキシ基等のアラルキルオキシ基；カルボキシ基；メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、n-プロピルオキシカルボニル基、i-プロピルオキシカルボニル基等の炭素数1~5のアルコキシ基等で置換されたアルコキシカルボニル基またはメトキシカルボニルメチル基、エトキシカルボニルメチル基、n-ブトキシカルボニルメチル基、メトキシカルボニルエチル基等の炭素数1~5 (アルコキシ基の炭素数) のアルコキシカルボニル基で置換された炭素数1~5のアルキル基等のアルコキシカルボニルアルキル基を示し、好ましくは、メチル基、エチル基、メトキシ基である。

またR²は水素原子；前記の様なアルキル基、ハロゲン原子、アルコキシ基、アルキルアミノ基、アラルキルオキシ基、若しくはジアルキルアミノ基；ヒドロキシ基；アミノ基；ニトロ基；メルカプト基；メチルチオ基、エチルチオ基、n-プロピルチオ基、i-プロピルチオ基、n-ブチルチオ基等の炭素数1~5のアルキル基等で置換されたアルキルチオ基を示す。

前記の一般式 (I) で表わされる本発明化合物は、例えば下記 (V) 式の化合物及び (VI) 式の化合物とを縮合反応させることによって得ることができる。



(V)

((V) 式中、R¹及びR²は前記と同義を示す。) で表わされる化合物またはそのカルボキシ基を反応性に富む置換基で置換した反応性誘導体。

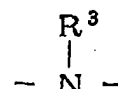
H-Y-A

(VI)

((VI) 式中、Y及びAは前記と同義を示す。) で表わされる化合物またはその前駆体、例えばAにおけるR⁴が

ベンジル基またはエトキシカルボニル基である化合物。

一般式 (I) 中、Yが



で示される化合物は、例えば次の様な方法によって得る

ことができる。

(1-1) (V) 式のカルボキシル基をN,N'-カルボニルジイミダゾール、N-ヒドロキシサクシニミド、ペンタクロロフェノール等と反応させて適当な反応性に富んだ酸誘導体を作り、これと(VI) 式で表わされるアミンとを溶媒中で反応させることにより製造することができる。

溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、ベンゼン、トルエン、テトラヒドロフラン、N,N'-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等が挙げられる。

反応温度は0~200℃、好ましくは10~130℃の範囲から選ばれ、反応時間は20分~20時間、好ましくは30分~10時間行えばよい。

(1~2) (V) 式で示される化合物をオキザリルクロリド、塩化チオニル、三塩化リン、五塩化リン、三臭化リン等と0~60℃で30分~2時間程度反応させて得られる酸ハライド、好ましくは酸クロライドと(VI) 式で表わされるアミンとを溶媒中で反応させることにより製造することができる。

溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、ベンゼン、トルエン、テトラヒドロフラン、N,N'-ジメチルホルムアミド等が挙げられ、必要な場合にはトリエチルアミン、ピリジンなどの第3級アミンまたは複素環式アミンを存在させるか、或いは溶媒として使用してもよい。反応温度は-30~80℃、好ましくは、-10~40℃の範囲から選ばれ、反応時間は5時間以下、好ましくは5分~2時間行えばよい。

また、一般式(I) 中、Yが-O-で示される化合物は、例えば次の様な方法によって得ることができる。

(2-1) (VI) 式で示されるアルコールを、例えばテトラヒドロフラン溶媒中でn-ブチルリチウムと反応させたり、N,N'-ジメチルホルムアミド溶媒中でナトリウムハライドと反応させるなどして得た該アルコールのリチウム塩、ナトリウム塩等のアルカリ金属塩と、上記(1-1) で述べた(V) 式の反応性に富んだ酸誘導体とを溶媒中で反応させることによって製造することができる。

溶媒としてはテトラヒドロフラン、ジオキサン、N,N'-ジメチルホルムアミド等が好ましく、反応は10~120℃で30分~10時間程度行えばよい。

(2-2) 上記(2-1) で述べた(VI) 式で示されるアルコールのアルカリ金属塩と上記(1-2) で述べた(V) 式で示される化合物の酸ハライド、好ましくは酸クロライドとを溶媒中で反応させることによって製造することができる。

溶媒としては、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ジオキサン等が好ましく、反応は-20~50℃で5時間以下、好ましくは5分~2時間程度反応させればよい。

上記の反応中で、(VI) 式で示されるアルコールまた

はアミンの立体配置は反応後もそのまま保たれると考えられる。また、(VI) 式で示されるアルコールまたはアミンは、必要に応じてエンドとエキソ異性体の混合物として反応させ、クロマトグラフィーまたは晶析等の常法によってエンドまたはエキソ異性体を分離することもできる。

また(VI) 式で示される化合物としてその前駆体を使用した場合は、上記の方法において反応後、水素添加、アンモニア-ナトリウム、アルカリ加水分解等の手段により脱保護することができる。

このようにして得られる一般式(I) で示される化合物は、常法に従い、酸付加塩を形成することができる。酸付加塩を形成するのに用いる酸としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸などの無機酸、および酢酸、シュウ酸、メタンスルホン酸、マレイン酸、フマル酸、クエン酸、酒石酸、乳酸などの有機酸が挙げられる。

また、一般式(I) で示される化合物の酸付加塩を常法に従い、例えばアルコール類(メタノール、エタノール等)、アセトン類(アセトン等)、エーテル類(テトラヒドロフラン、ジオキサン等)等を該化合物の溶解を補助するために添加されていてもよい水溶液中で晶析することによって、所望する化合物の溶媒和物を得ることができる。

以下に、一般式(I) で示される本発明の化合物を例示する。

- 1) 2-メチル-イミダゾ [1,2-a] ピリジン-3-カルボン酸(エンド-8-メチル-8-アザビシクロ [3.2.1] オクト-3-イル) エステル-塩酸塩
- 2) 2-エチル-イミダゾ [1,2-a] ピリジン-3-カルボン酸(エンド-8-メチル-8-アザビシクロ [3.2.1] オクト-3-イル) エステル-塩酸塩
- 3) 2-イソプロピル-イミダゾ [1,2-a] ピリジン-3-カルボン酸(エンド-8-メチル-8-アザビシクロ [3.2.1] オクト-3-イル) エステル-塩酸塩
- 4) イミダゾ [1,2-a] ピリジン-3-カルボン酸(エンド-8-メチル-8-アザビシクロ [3.2.1] オクト-3-イル) エステル-塩酸塩
- 5) 2-トリフロロメチル-イミダゾ [1,2-a] ピリジン-3-カルボン酸(エンド-8-メチル-8-アザビシクロ [3.2.1] オクト-3-イル) エステル-塩酸塩
- 6) 2,6-ジメチル-イミダゾ [1,2-a] ピリジン-3-カルボン酸(エンド-8-メチル-8-アザビシクロ [3.2.1] オクト-3-イル) エステル-塩酸塩
- 7) 2-メチル-6-アミノ-イミダゾ [1,2-a] ピリジン-3-カルボン酸(エンド-8-メチル-8-アザビシクロ [3.2.1] オクト-3-イル) エステル-塩酸塩
- 8) 2-メチル-6-ニトロ-イミダゾ [1,2-a] ピリジン-3-カルボン酸(エンド-8-メチル-8-

アザビシクロ [3.2.1] オクトー3-イル) エステル-塩酸塩

9) 2-メチル-8-メトキシ-イミダゾ [1,2-a] ピリジン-3-カルボン酸 (エンド-8-メチル-8-アザビシクロ [3.2.1] オクトー3-イル) エステル-塩酸塩

10) 2-メチル-8-ベンジルオキシ-イミダゾ [1,2-a] ピリジン-3-カルボン酸 (エンド-8-メチル-8-アザビシクロ [3.2.1] オクトー3-イル) エステル-塩酸塩

11) 2-メチル-6-クロロ-イミダゾ [1,2-a] ピリジン-3-カルボン酸 (エンド-8-メチル-8-アザビシクロ [3.2.1] オクトー3-イル) エステル-塩酸塩

12) N-(1-アザビシクロ [2.2.2] オクトー3-イル) 2-メチル-イミダゾ [1,2-a] ピリジン-3-カルボキサミド-塩酸塩

13) N-(1-アザビシクロ [2.2.2] オクトー3-イル) -イミダゾ [1,2-a] ピリジン-3-カルボキサミド-塩酸塩

14) 2-メチル-イミダゾ [1,2-a] ピリジン-3-カルボン酸 (1-アザビシクロ [2.2.2] オクトー3-イル) エステル-塩酸塩

15) N-(±)-1-アザビシクロ [3.3.1] -ノン-4-イル)-2-メチル-イミダゾ [1,2-a] ピリジン-3-カルボキサミド-塩酸塩

本発明の化合物は、後述の試験例に示すように5-HT (5-ヒドロキシトリプタミン) 拮抗剤であり、偏頭痛、群発性頭痛、三叉神経痛の治療または予防に使用することができる。また鎮吐剤、特に癌治療に関連した嘔吐および悪心を防止するものとして一般的に使用できる。このような癌治療の例には、細胞毒剤、例えばシスプラチン、アドリアマイシン、シクロホスファミドを用いた場合や放射線治療が含まれる。5-HT拮抗剤である化合物は不安及び精神病のような中枢障害、不整脈などの治療においても有効である。

また本発明の化合物は、胃運動向上活性が期待でき、遅延性胃内容物排出、消化不良、鼓脹、食道内逆流および消化器潰瘍等の治療に特に有用である。

本発明の一般式 (I) で示される化合物およびその酸付加塩ならびにその溶媒和物を医薬として使用する場合は、通常医薬として適当な固体または液体の担体若しくは賦形剤、安定剤等の希釈剤等と共に使用する。その形態は錠剤、カプセル、経口液剤、粉末、顆粒、トローチ、再溶解しうる粉末、注射用および灌流用の溶液または懸濁液、座薬等の剤型をとりうる。経口投与可能な組成及び剤型が一般的に適しており好ましい。

経口投与の錠剤およびカプセル剤は、通常単位投与量として提供され、結合剤、充填剤、希釈剤、打錠剤、滑沢剤、崩壊剤、着色剤、風味剤および湿潤剤のような通

常の賦形剤を含有する。錠剤は、この分野においてよく知られた方法に従って、例えば腸溶性コーティング剤を用いてコーティングできる。

ここで使用に適した充填剤にはセルロース、マンニトール、ラクトースおよび他の同様な薬剤が含まれる。適当な崩壊剤としてはでん粉、ポリビニルポリピロリドンおよびでん粉誘導体例えばナトリウムでん粉グリコラート等を含む。適当な滑沢剤は、例えばステアリン酸マグネシウムが挙げられる。医薬として適当な湿潤剤には、例えばラウリル硫酸ナトリウムが含まれる。経口液剤には、例えば水性または油性懸濁液、溶液、エマルジョン、シロップ剤またはエリキシル剤等による剤型であるか、あるいは使用前に水または適当な媒体により再溶解されうる乾燥生成物として提供される。このような溶剤は、通常の添加剤、例えばソルビトール、シロップ、メチルセルロース、ゼラチン、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ステアリン酸アルミニウムゲルまたは水素化食用脂肪のような沈殿防止剤、レシチン、ソルビタンモノオレエート、アラビアゴムの乳剤、アーモンド油、精留ヤシ油、油状エステル (例えばクリセリンのエステル)、プロピレングリコール、エチルアルコールのような (可食性油も包含する) 非水性媒体、p-ヒドロキシ安息香酸のメチルエステルもしくはエチルエステル、またはソルビン酸のような保存剤、および必要に応じて通常の風味剤または着色剤を含有できる。

経口投与の錠剤は混合、充填または打錠の従来の方法により製造される。また反復配合操作を用いて、多量の充填剤を使用したこれらの組成物中に活性剤を分布させてもよい。

非経口投与の場合は本発明の化合物および滅菌媒体を含有する液体単位投与量剤型が製造される。媒体および濃度に応じて化合物は懸濁されるか溶解される。非経口溶液は、通常、化合物を媒体に溶解させて滅菌 () 過し、次に適当なバイアルまたはアンプルに充填し、密封することにより製造される。安定性を高めるため、組成物は凍結させた後バイアル中に充填し、水を真空下で除去して使用することができる。

非経口懸濁液は、実質的に非経口溶液の場合と同じ方法で製造されるが、化合物は溶解される代りに媒体に懸濁させ、エチレンオキシドにさらすことにより滅菌し、更に滅菌媒体中に懸濁させることにより製造する。本発明の化合物が均一分布となるように必要に応じて界面活性剤、湿潤剤等を添加してもよい。

本発明においては、更に一般式 (I) で示される化合物または酸付加塩ならびにその溶媒和物をほ乳動物、例えばヒトにおける欠陥のある胃腸の運動性、嘔吐、偏頭痛、群発性頭痛および三叉神経痛に関する障害の治療または予防に適用できる。

上述の障害を治療するのに有効な量は本発明の化合物

の相対的有効性、治療される障害の性質、程度およびほ乳動物の体重等により異なる。

例えば、体重60kgの成人に対し経口で投与する場合の投与量は、通常1日当り本発明化合物を0.5~1000mg、好ましくは1~100mgであり、これを1日に1~4回に分割して投与することが好ましい。

また静注する場合の投与量は、通常300mg以下、好ましくは0.1~100mgであり、これを1日に1回から数回に分けて投与することが好ましい。

〔発明の効果〕

本発明の化合物は、良好な5-HT拮抗活性を有するので、偏頭痛、群発性頭痛、三叉神経痛の治療または予防、嘔吐剤、特に癌治療に関連した嘔吐および悪心の防止、不安及び精神病のような中枢障害、不整脈などの治療において有用である。特に本発明の化合物は、胃運動向上活性が期待でき、遅延性胃内容排出、消化不良、鼓脹、食道内逆流および消化器潰瘍等の治療に有用である。

〔実施例〕

以下に、本発明を実施例により具体的に説明するが、本発明はその要旨を超えない限りこれらの実施例に限定されるものではない。

実施例1

2-メチル-イミダゾ [1,2-a] ピリジン-3-カルボン酸 (エンド-8-メチル-8-アザビシクロ [3.2.1] オクト-3-イル) エステル-塩酸塩の製造

エンド-8-メチル-8-アザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-オール (トロピン) 2.08gを無水テトラヒドロフラン10mlに溶解し、0~10℃で15%-n-ブチルリチウム-ヘキサン溶液8.3mlを攪拌下で滴下した。室温で40分間攪拌後、溶媒を減圧下で留去し、無水テトラヒドロフラン15mlを加えてトロピンのリチウム塩溶液を得た。

2-メチル-イミダゾ [1,2-a] ピリジン-3-カルボン酸2.0g、N,N'-カルボニルジイミダゾール2.21gを室温でテトラヒドロフラン35mlに加えた。50℃で1時間加熱攪拌し、イミダゾリドを得た。この溶液にトロピンのリチウム塩溶液を加え、50℃で2.5時間反応した。

溶媒を留去後、クロロホルムを加えて水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮した。残渣を、シリカゲル75g上で3%-メタノールを含むクロロホルムを溶出液としてクロマトグラフィーで溶出することにより、遊離の表題化合物が得られた (融点87~91℃)。これを塩化水素を含有する酢酸エチルで処理すると、0.81gの表題化合物が得られた (融点>300℃)。

¹H-NMR (250MHz, DMSO-d₆) δ: 9.25 (1H, d)、7.68 (1H, d)、7.55 (1H, t)、7.19 (1H, t)、5.20 (1H, s)、3.88 (2H, s)、2.67~2.23 (11H, m)

実施例2

イミダゾ [1,2-a] ピリジン-3-カルボン酸 (エン

ド-8-メチル-8-アザビシクロ [3.2.1] オクト-3-イル) エステル-塩酸塩の製造

エンド-8-メチル-8-アザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-オール (トロピン) 2.49gを無水テトラヒドロフラン25mlに溶解し、5~12℃で15%-n-ブチルリチウム-ヘキサン溶液10.8mlを滴下した。30分間室温で攪拌し、減圧下で溶媒を留去した後ジメチルホルムアミド20mlを加え、トロピンのリチウム塩溶液を得た。

イミダゾ [1,2-a] ピリジン-3-カルボン酸2.2g、N,N'-カルボニルジイミダゾール2.68gをN,N'-ジメチルホルムアミド50mlに加え、60℃で1時間反応し、イミダゾリドを得た。この溶液にトロピンのリチウム塩溶液を65℃で滴下し、約30分間攪拌した。

溶媒を減圧下で留去し、残渣をクロロホルムに溶解した後水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮した。残渣をシリカゲル75g上で3%-メタノールを含むクロロホルムを溶出液としてクロマトグラフィーで溶出を行い、遊離の表題化合物を得た (融点136~140℃)。

これを塩化水素を含有する酢酸エチルで処理することにより、表題化合物2.22gを得た (融点295℃ (分解))。

¹H-NMR (250MHz, DMSO-d₆) δ: 9.26 (1H, d)、8.37 (1H, s)、7.86 (1H, d)、7.60 (1H, t)、7.29 (1H, t)、5.22 (1H, s)、3.90 (2H, s)、2.70~2.11 (11H, m)

実施例3

N-(1-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3-イル)-2-メチル-イミダゾ [1,2-a] ピリジン-3-カルボキサミド-塩酸塩の製造

2-メチル-イミダゾ [1,2-a] ピリジン-3-カルボン酸2.5gを塩化チオニル10mlに分割添加し、室温で2.5時間攪拌した。塩化チオニルを減圧下で留去し、残った結晶をエチルエーテルで洗浄して()過、乾燥することにより3.28gの2-メチル-イミダゾ [1,2-a] ピリジン-3-カルボン酸クロライド-塩酸塩を得た。

1-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3-アミン塩酸塩1.49g、トリエチルアミン5.73mlをクロロホルム40mlに加えて、氷冷、攪拌下で2-メチル-イミダゾ [1,2-a] ピリジン-3-カルボン酸クロライド-塩酸塩2.0gを徐々に加えた。20分後室温とし、2時間攪拌した後1N-水酸化ナトリウム溶液および水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去した後、残渣をシリカゲル40g上で3%-メタノールを含むクロロホルムを溶出液としてカラムクロマトグラフィーで溶出を行い、遊離の表題化合物を得た (融点79~85℃)。

これをエタノール性塩化水素で処理し、表題化合物1.06gを得た (融点290~295℃)。

¹H-NMR (250MHz, DMSO-d₆) δ: 8.87 (1H, d)、8.20 (1H, d)、7.58 (1H, d)、7.40 (1H, t)、7.04 (1H, t)、4.36 (1H, m)、3.66~3.10 (6H, m)、2.60 (3H, s)、2.28~1.79 (5H, m)

実施例 4

N- (1-アザビシクロ [2.2.2] オクト-3-イル)-イミダゾ [1,2-a] ピリジン-3-カルボキサミド-塩酸塩の製造

イミダゾ [1,2-a] ピリジン-3-カルボン酸3.0gを氷冷下で塩化チオニル12mlに分割添加し、N,N-ジメチルホルムアミドを少量加えて室温で1.5時間攪拌した。塩化チオニルを減圧下で留去し、残った結晶をエチルエーテルで洗浄後デカンテーションし、乾固するとイミダゾ [1,2-a] ピリジン-3-カルボン酸クロライド-塩酸塩が3.96g得られた。

1-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3-アミン塩酸塩1.80g、トリエチルアミン5.66mlをクロロホルム45mlに溶解し、氷冷、攪拌下でイミダゾ [1,2-a] ピリジン-3-カルボン酸クロライド-塩酸塩1.96gを徐々に加えた。30分後室温とし、更に4時間攪拌した後5%-炭酸カリウム水溶液および水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去した後、結晶をn-ヘキサンで洗浄し、遊離の表題化合物を得た（融点166-168℃）。

これをエタノール性塩化水素で処理することにより、表題化合物を1.82g得た（融点290-296℃）。

$^1\text{H-NMR}$ (250MHz DMSO- d_6) δ : 9.42 (1H, d)、9.91 (1H, d)、8.68 (1H, s)、7.75 (1H, d)、7.48 (1H, t)、7.14 (H, t)、4.38 (1H, m)、3.70-1.60 (11H, m)

実施例 5

2-メチル-イミダゾ [1,2-a] ピリジン-3-カルボン酸 (1-アザビシクロ [2.2.2] オクト-3-イル) エステル-塩酸塩の製造

N,N-ジメチルホルムアミド10mlに60%-ナトリウムハイドライド0.41gを加え、更に1-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3-オール1.30gを徐々に添加する。30分後、70℃で更に30分間、加熱、攪拌した。

2-メチル-イミダゾ [1,2-a] ピリジン-3-カルボン酸1.5g、N,N'-カルボニルジイミダゾール1.52gをN,N-ジメチルホルムアミド40mlに加え、65℃で1時間攪拌することによりイミダゾリドを得た。この溶液に、上記の1-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3-オールのナトリウム塩溶液を70℃で滴下し、5時間加熱、攪拌する。

溶媒を減圧下で留去し、残渣を酢酸エチルに溶解し、水洗後無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残っ

た結晶を酢酸エチル-n-ヘキサンで晶析し、遊離の表題化合物を得た（融点120-121℃）。

これを、塩化水素を含む酢酸エチルで処理することにより、表題化合物を1.32g得た。（融点267-270℃）。

$^1\text{H-NMR}$ (250MHz DMSO- d_6) δ : 9.21 (1H, d)、7.74 (1H, d)、7.57 (1H, t)、7.22 (1H, t)、5.29 (1H, m)、3.79-3.16 (7H, m)、2.65 (3H, s)、2.48-1.63 (5H, m)

実施例 6

N- ((±) -1-アザビシクロ [3.3.1] -ノノン-4-イル) -2-メチル-イミダゾ [1,2-a] ピリジン-3-カルボキサミド-塩酸塩の製造

(±) 4-アミノ-1-アザビシクロ [3.3.1] -ノナン1.57g、トリエチルアミン3.12mlを塩化メチレン40mlに溶解した。実施例3の方法に従って得た2-メチルイミダゾ [1,2-a] ピリジン-3-カルボン酸クロライド-塩酸塩2.35gを、氷冷下で徐々に加えた。50分後室温として、更に1時間攪拌し、生じた結晶を()取した。この結晶を水に溶解し、1N-水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性とした後クロロホルムで抽出した。水洗後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去して得た結晶を酢酸エチル-n-ヘキサンで晶析し、遊離の表題化合物を得た（融点154-156℃）。

これをエタノール性塩化水素で処理し、表題化合物0.66gを得た（融点>300℃）。

$^1\text{H-NMR}$ (250MHz, CD_3OD) δ : 8.83 (1H, d)、7.45 (1H, d)、7.37 (1H, t)、6.95 (1H, t)、4.50 (1H, m)、3.60-3.40 (6H, m)、2.58 (3H, s)、2.44-1.70 (7H, m)

試験例

フォン・ベゾルト-ヤリッシュ (von Bezold-Jarish)

反射の拮抗作用

以下の方法に従い、麻酔したラットにおいて5-HTにより起こされたフォン・ベゾルト-ヤリッシュ反射の拮抗作用について、化合物を評価した。

雄ラット (250-300g) をウレタン (1.5g/kg、腹腔内) により麻酔し、心電図より心搏度数を記録した。まず、適量の5-HT (通常4-6 $\mu\text{g/kg}$) を静脈内経路により投与し、心搏度数の変化を測定した (A)。次に化合物を静脈内投与し、次いで5-HT誘発反応を起こさせ、再び心搏度数の変化を測定した (B)。これらの値から下記算出式により対照応答に対する抑制率を算出した。

$$\text{算出式: 抑制率 (\%)} = \left(1 - \frac{B}{A}\right) \times 100$$

結果は表1の通りであった。

表 1

化合物	10 μ g/kg投与時の抑制率
実施例 1	100%
実施例 3	100%

フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/435	A E N		A 6 1 K 31/435	A E N

(72) 発明者 山崎 智志
 神奈川県横浜市緑区鴨志田町1000番地
 三菱化成工業株式会社総合研究所内

(72) 発明者 戸部 昭広
 神奈川県横浜市緑区鴨志田町1000番地
 三菱化成工業株式会社総合研究所内